

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1925

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucien MARCERON

Né à Neuilly-sur-Seine le 12 mars 1892

Ancien interne en Médecine et en Chirurgie des Hôpitaux de Paris

Ancien interne de l'Hôpital marin de San-Salvador

Ancien interne de Saint-Lazare

Ancien interne du Dispensaire de la Salubrité

Croix de guerre

Médaille des épidémies

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

PHOTOSENSIBILISATION

PAR LES SOLUTIONS FLUORESCENTES

Président : M. E. JEANSELME, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTE DE MEDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1925

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucien MARCERON

Né à Neuilly-sur-Seine le 12 mars 1892

Ancien interne en Médecine et en Chirurgie des Hôpitaux de Paris

Ancien interne de l'Hôpital marin de San-Salvador

Ancien interne de Saint-Lazare

Ancien interne du Dispensaire de la Salubrité

Croix de guerre

Médaille des épidémies

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

PHOTOSENSIBILISATION

PAR LES SOLUTIONS FLUORESCENTES

Président : M. E. JEANSELME, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1925

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	{ GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	II. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	{ DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE- BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BRANCA Histologie.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie et ma-
 tière médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHAMPY Histologie.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 L. de JONG . . . Anatomie pathologique.
 DUVOIR Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER . . . Pathologie médicale.
 FOIX Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expériment¹⁶
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.

MM.

HOVELACQUE . Anatomie.
 JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgica
 LE LORIER . . . Obstétrique.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologi
 LEMIERRE . . . Pathologie médicale.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . . Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU . . . Pathologie chirurgica
 METZGER Obstétrique.
 MOCQUOT . . . Pathologie chirurgica
 MONDOR Pathologie chirurgica
 MOURE Pathologie chirurgica
 MULON Histologie.
 PHILIBERT . . . Bactériologie.
 RIBIERRE . . . Pathologie médicale.
 RICHET Fils . . Physiologie.
 TANON Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VERNE Histologie.
 VILLARET . . . Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . . . Pathologie médicale.
 GUÉNIOT Obstétrique.

MM.

RETTERER . . . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.
LEREBOULLET. Clinique médicale in-
fantile.

MM.

LÉRI. Clinique médicale.
LOEPER . . . Clinique médicale.
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
RATHERY . . Clinique médicale.
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.	
CHAILLAY BERT	Stomatologie
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

Externat

- 1912-1913. MM. LES DOCTEURS P. BAZY, L. BAZY.
1913-1914. M. LE PROFESSEUR VAQUEZ.
M. LE DOCTEUR LAUBRY.
1914- M. LE DOCTEUR G. BROUARDEL.
1919-1920. M. LE PROFESSEUR SICARD.
1920- M. LE PROFESSEUR CARNOT.

Internat provisoire

- 1920-1921. M. LE DOCTEUR CROUZON (Salpê-
trière).
1921-1922. MM. LES DOCTEURS CHASLIN (*in memo-
riam*) P. CAMUS (Salpêtrière).

Internat de chirurgie

- 1922-1923. M. LE PROFESSEUR agrégé HEITZ-
BOYER (Maison Dubois).
M. LE DOCTEUR DENIKER.

Internat en médecine

- 1923-1924. M. LE DOCTEUR FOHANNO (San-Sal-
vador).
M. LE PROFESSEUR agrégé J. CAMUS
(*in memoriam*) (La Rochefoucauld).

- 1923-1924. M. LE PROFESSEUR P. TEISSIER (Claude-Bernard).
- 1924-1925. MM. LES DOCTEURS MILIAN, M. PINARD (Saint-Louis).
1925. M. LE PROFESSEUR JEANSELME (Saint-Louis).
- M. LE PROFESSEUR agrégé GOUGEROT.

Internat de Saint Lazare

- 1921-1923. M. LE DOCTEUR L. BIZARD.

Internat du dispensaire de la Salubrité

- 1923-1925. MM. LES DOCTEURS LE NOIR (médecin des hôpitaux), THIBAUD.

A MM. LES DOCTEURS ROLLAND, MAURER, PASTEUR-VALLERY-RADOT (médecin des hôpitaux), SAIDMAN, DUFESTEL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. JEANSELME

Professeur de Clinique dermatologique à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin de l'hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait le grand honneur
de présider cette thèse, dont la
partie expérimentale a été possible
grâce aux moyens mis à ma dispo-
sition en son service de l'hôpital
Saint-Louis.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. TEISSIER

Professeur de Clinique des maladies infectieuses
Médecin de l'hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine

*En hommage de respectueux
attachement.*

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE
DE LA PHOTSENSIBILISATION
PAR LES SOLUTIONS FLUORESCENTES

INTRODUCTION

Lorsqu'on trempe une plaque photographique au gélatino-bromure dans certaines solutions fluorescentes, tel que l'éosine, la réduction du sel d'argent se fait pour des expositions à la lumière de durée bien moindre que pour une plaque normale; la plaque est dite *hypersensibilisée*.

Quand on traite une culture de paramacies (*Paramecium caudatum*, infusoire holotriche) par une solution au 1/250 de fluorescéine, la culture est encore vivante vingt-quatre heures après *si on a soin de la maintenir à l'obscurité*.

La culture est tuée en quarante minutes *si on l'expose à la lumière même diffuse*.

Quand on injecte à des souris blanches une solution contenant des quantités infimes d'hématoporphyrine ces animaux ne sont pas incommodés s'ils sont maintenus à l'obscurité, mais si on les expose à la lumière ils présentent des accidents d'autant plus graves que l'éclairement suit de plus près l'injection, et qui peuvent aller jusqu'à la mort.

Lorsque vers 1900 l'Administration allemande voulut distinguer l'orge à brasser des orges à bestiaux ou escourgeons, elle ordonna de teindre ces dernières à l'éosine. Ce corps s'était montré sans toxicité pour les chevaux à l'ombre des écuries de l'Etat. Lorsque l'ordonnance fut appliquée aux animaux *au pacage*, il y eut de nombreux accidents toxiques.

Tels sont les quatre exemples les plus classiques du phénomène de **photosensibilisation**.

Lorsqu'on soumet un organisme à des doses croissantes de lumière, il arrive un moment où il répond par des phénomènes pathologiques (érythème des mammifères supérieurs, décès des organismes inférieurs). La dose de lumière répondant au moment où cet agent physique devient brusquement pathologique, ce point critique, ce *seuil d'érythème* quand il s'agit d'espèces supérieures, est à peu près le même pour les individus d'une même espèce.

Les individus réagissant à des doses lumineuses moindres que la moyenne des autres individus de son espèce sont dits : *photosensibles*.

Les individus qui réagissaient antérieurement à la dose moyenne et qui brusquement sous une quelconque influence sont rendus photosensibles ont été *photosensibilisés*.

L'imprégnation de l'organisme par certaines substances provoque cette photosensibilisation. Les substances ayant cette propriété sont dites :

Substances photosensibilisatrices.

Substances photodynamiques.

Photocatalyseurs, etc...

Le photocatalyseur peut être d'origine *exogène* : introduction dans l'organisme d'une substance sensibilisante définie ou méconnue.

Il peut être d'origine *endogène* : l'organisme étant sensibilisé par une substance mystérieuse, toxine diathésique ou microbienne, et qui se traduit par la sensibilisation brusque et inexpliquée de l'individu à la lumière.

Parmi les photocatalyseurs exogènes il en existe de bien connus, ce sont les *corps fluorescents*. D'autres sont moins connus, ce sont certains produits végétaux soupçonnés actuellement d'être à l'origine d'affections connues, comme la pellagre chez l'homme, dans l'étiologie de laquelle on accuse avec assez de vraisemblance les toxines du maïs; comme le phagopyrisme des ovins et des porcins exposés à la lumière après avoir ingéré du sarrazin, comme la maladie du millepertuis et du trèfle observées chez les chevaux à robe blanche.

Nous n'aurons en vue que les intoxications exogènes par les produits bien individualisés, par les substances fluorescentes de la chimie organique, qui peuvent servir à des expériences relativement précises. Les résultats ainsi obtenus ouvriront peut-être la voie à des développements susceptibles de jeter un jour nouveau sur la question trop peu étudiée des maladies de lumière.

Une substance fluorescente a la propriété phy-

sique remarquable d'avoir un *spectre d'émission différent du spectre d'absorption*. A la lumière de Wood ces produits prennent une belle teinte analogue à celle bien connue de la fluorescéine.

Les substances les plus connues pour leur fluorescence, fluorescéine, éosine, acridine, hématorphyrine, quinine, etc., et leurs dérivés sont des photosensibilisateurs dont l'action sur les infusoires a été particulièrement étudiée par Von Tappeiner, Jodlbauer et leur école à l'Institut de Pharmacologie de l'Université de Munich, au début de ce siècle.

La question de la photosensibilisation est jusqu'à présent restée entièrement dans le domaine de la biologie expérimentale. D'assez nombreux travaux de physiologistes, tant botanistes que zoologistes, quelques travaux de médecine vétérinaire, ont commencé à éclaircir la question troublante de la photosensibilisation.

Par contre, il n'existe qu'un minimum de publications médicales proprement dites sur ce sujet. En France, les quelques travaux étrangers n'ont eu aucun retentissement et si ayant entrepris ce travail bref et forcément incomplet, nous réussissions à intéresser le corps médical à une question qui passionne en France comme à l'étranger de nombreux physiologistes, nous aurions fait œuvre utile.

Il est difficile de se faire une idée des horizons qui s'ouvrent, lorsqu'on commence l'étude de l'action de la lumière sur l'organisme sensibilisé, et lorsqu'à

l'aide du verre de Wood, on étudie la fluorescence des tissus vivants, de ses variations tant physiologiques que pathologiques, on se demande si ce phénomène n'est pas aussi intimement lié aux variations de la statistique humorale, que les modifications colloïdales de cellules vivantes, que les phénomènes de floculation dont les humeurs sont le siège, que les phénomènes photo-électriques qui se passent dans l'intimité du protoplasme.

On s'étonne même, à l'époque où la peau cesse d'être considérée comme un simple revêtement, mais comme un tissu bien individualisé, avec sa fonction endocrinienne spéciale, ses réactions particulières aux infections et aux toxines, son rôle dans l'immunisation, qu'on se soit si peu intéressé à l'action de la lumière sur le tégument. La lumière est pourtant parmi les agents physiques auxquels la peau est constamment soumise, celui qui transporte et libère au premier contact le potentiel d'énergie le plus élevé.

A notre avis, si le rôle de la lumière dans la physiologie et la pathologie humaine est moins évident que pour les plantes, il n'en existe pas moins et nous entrevoyons confusément la place que pourrait occuper dans quelques années la forme lumineuse de l'énergie vibratoire non seulement dans la pathologie du tégument mais dans la pathologie générale.

FAITS CLINIQUES

Voici les faits qui ont motivé ce travail. Ils ont en grande partie déjà été publiés dans une communication faite avec H. Jausion, qui avait eu l'amabilité d'attirer notre attention sur une épidémie de « coups de soleil » observée au Val-de-Grâce.

Il s'agissait de soldats traités par le chlorhydrate de diamino-méthyl acridine, en injections intraveineuses pour des écoulements blennorragiques anciens ou récents.

Plusieurs d'entre eux vinrent se plaindre spontanément de « coups de soleil ».

Nous fîmes alors une enquête, pensant qu'il s'agissait d'un nouvel exemple de photosensibilisation, enquête qui porta sur 21 militaires encore à notre disposition.

Sur ce nombre 11 n'ont rien remarqué d'anormal; 10 ont eu des coups de soleil.

L'observation prend la valeur démonstrative d'une expérience pour plusieurs raisons :

Il s'agit d'abord de sujets sains : militaires de tous grades, du service armé, le plus jeune ayant 20 ans, le plus âgé 38 ans. Aucun d'entre eux ne présentait d'affection autre que la blennorragie.

Pour la plupart ils ne sont pas sensibles au coup de soleil en temps normal ; 8 d'entre eux n'avaient jamais eu d'érythème actinique. L'un d'eux avait même séjourné en été au Maroc et s'y était pigmenté sans passer par l'intermédiaire de l'érythème.

Sur les deux sujets qui avaient eu des coups de soleil antérieurs, l'un d'eux n'en avait jamais eu qu'au bord de la mer, par soleil intense et après séjour prolongé.

Ce sont pour la plupart des cultivateurs, des sportsmen ou des soldats que leur spécialité expose aux intempéries, et qui n'ont jamais eu la peau sensible.

Le tableau ci-joint résume les 10 observations :

L'action favorisante du jaune d'acridine ne peut être mise en doute, car tous les malades ont vu apparaître leur coup de lumière dans les quarante-huit heures qui suivaient une injection d'au moins 5 centimètres cubes de la solution au 1/50.

De même l'action isolée de l'acridine ne peut être invoquée dans la production des accidents cutanés, car presque tous ces malades étaient en traitement depuis longtemps sans avoir été incommodés.

On ne constata pas d'érythèmes avant le début de mai, époque à laquelle la région parisienne fut favorisée d'une série de beaux jours.

Le rôle de la lumière est encore confirmé par l'aveu des malades qui tous ont spontanément accusé le soleil,

Malades	Circonstances du 1 ^{er} coup de lumière	Nature de l'éruption et particularités diverses	Coups de soleil antérieurs
N° 1. L..., 31 ans Scieur de long	8 juin 1925. 7 ^e injection. 5 cm ³ de la solut. au 1/50	Erythème de la face. <i>Eruption papuleuse</i> sous les vêtements. Réaction thermique 38°5. Vive pig- mentation même sur les mains qui n'ont pas été le siège d'érythème.	0
N° 2. V..., 38 ans Adjudant- aviateur	Début mai. 10 ^e injection. 10 cm ³ au 1/50	Erythème ayant duré 5 jours. Pigmentation in- tense.	0
N° 3. R..., 21 ans artilleur	28 mai. 7 ^e injection. 5 cm ³ au 1/50	Erythème ayant duré 4 jours. Récidive le 2 juin même dose, durée 48 h.	En avait eu au bord de la mer
N° 4. P..., 20 ans Automobi- liste.	22 mai. 2 ^e injection. 5 cm ³ au 1/50	Récidive à chaque inec- tion. Atténuation pro- gressive de l'érythème. Accentuation de la pig- mentation par poussée après chaque injection. <i>Quelques macules</i> sous les vêtements.	0 Même au Maroc, en été
N° 5. A..., 21 ans C. O. A.	6 mai. 8 ^e injection. 5 cm ³ au 1/50	Erythème à chaque inec- tion pendant un mois. Décroissance au fur et à mesure de la pigmenta- tion. Céphalée aux pre- mières poussées.	0
N° 6. B..., 34 ans Sous-officier artilleur	5 mai. 7 ^e injection. 8 cm ³ au 1/50	Erythème. Conjonctivite. Céphalée. <i>Démangeaisons</i> sur les parties couver- tes. Pigmentation vive.	0
N° 7. L..., 23 ans Mécanicien d'aviation	14 juin. 7 ^e injection. 5 cm ³ au 1/50	Erythème suivi de pig- mentation.	En avait déjà eu
N° 8. L..., 22 ans Mécanicien	12 juin. 17 ^e injection. 5 cm ³ au 1/50	Erythème suivi de pig- mentation.	0
N° 9. G..., 20 ans Etudiant en médecine	Fin mai. Injection de 5 cm ³ au 1/50	Erythème léger à deux reprises. Légère pig- mentation.	0
N° 10. F..., 21 ans Lieutenant- aviateur	Début mai. 15 ^e injection. 5 cm ³ au 1/50	Erythèmes multiples sui- vis d'une pigmentation intense.	0 Sportsman

par la topographie des érythèmes répartis aux régions découvertes de la face et des mains,
par le caractère même de la lésion et de la pigmentation intense qui en fut la conséquence.

En un mot, pour obtenir l'érythème il a fallu :

1° Que les malades soient sensibilisés par l'acridine ;

2° Que les téguments soient exposés à la lumière solaire.

Deux de nos malades, ayant reçu récemment leur injection d'acridine eurent à accomplir une mission en automobile en compagnie de trois de leurs camarades.

Pendant le voyage le soleil fut peu intense, néanmoins il fut suffisant pour déterminer des érythèmes chez les deux militaires sensibilisés, mais incapable de les produire chez les trois autres.

Voici encore deux observations de photosensibilisation par le chlorydrate de méthyl-acridine que nous avons suivies dans le service de M. le Professeur agrégé Heitz-Boyer à l'hôpital Saint-Louis

OBSERVATION XI. — P... O..., manœuvre, âgé de 43 ans se présente à la consultation le 18 août 1925, avec un écoulement blennorrhagique datant de huit jours. L'état de sa sécrétion urinaire s'étant révélé normal, le malade est soumis aux injections de jaune d'acridine à 2 o/o.

Il reçoit :

Le 18 août 1925.....	5 cmc.
20 août 1925.....	5 cmc.
22 août 1925.....	5 cmc.
24 août 1925.....	5 cmc.

Le 26 août le malade revient avec un « coup de soleil » très intense de la face et des mains. Rougeur diffuse et homogènes de ces régions, œdème assez marqué, bouffissure des paupières, conjonctives injectées. Sensation pénible de brûlure et prurit. Insomnie et peut-être, au dire du malade, légère élévation de température.

Le malade s'étonne d'autant plus que, malgré la teinte claire de ses téguments, il n'a jamais présenté d'érythème solaire.

Cet érythème solaire avait débuté dans l'après-midi du 24 août, quelques heures après sa dernière injection.

En lui conseillant d'éviter le soleil on lui fait deux nouvelles piqûres :

Le 26 août 1925.....	5 cmc.
29 août 1925.....	5 cmc.

Le 31, il revient avec une légère poussée. On conseille alors l'emploi de la résorcine, le corps antiphotocatalyseur classique, à la dose de 0 gr. 25 par jour.

Puis le malade reçoit trois nouvelles injections de 5 centimètres cubes sans récurrence de son érythème solaire.

Ce dernier a fait place à une pigmentation marquée.

OBSERVATION XII. — De R... M..., ébéniste, âgé de 17 ans, consulte le 18 août 1925 pour une blennorrhagie datant de

quatre jours. Il est mis aux injections de jaune d'acridine cinquantième et reçoit :

Le 18 août 1925.....	5 cmc.
20 août 1925.....	5 cmc.
24 août 1925.....	5 cmc.
28 août 1925.....	5 cmc.
30 août 1925.....	5 cmc.
1 sept. 1925.....	5 cmc.

Le 3 septembre il revient avec un coup de soleil, ce qui l'étonne d'autant plus qu'il n'en a jamais eu.

C'est néanmoins un sujet blond, à peau blanche. Il est mis à la résorcine et reçoit encore quatre injections de 5 centimètres cubes de jaune d'acridine, sans récurrence d'érythème.

Autres exemples cliniques de la photo-sensibilisation par les corps fluorescents

Il existe déjà quelques observations publiées outre Rhin d'accidents cutanés dus à la sensibilisation par les corps fluorescents de l'organisme humain.

Nous rappellerons ici les faits les plus classiques.

Prime, soignant les épileptiques en administrant *per os* de l'éosine à doses progressives (de 0 gr. 25 à 3 gr. 50 le 2^e mois), observa, vers les hautes doses, des accidents cutanés œdémateux suivis d'ulcérations et cela uniquement aux points de l'organisme découverts et de ce fait exposés à la lumière.

La voie d'introduction du sensibilisateur était dans ce cas la voie buccale.

Lewin a observé des phénomènes cutanés analogues (brûlures prurigineuses, rougeur et parfois ulcérations) chez les ouvriers de l'Allgemeine Elektrische Gesellschaft, manipulant le goudron servant à confectionner les câbles.

L'observation porte sur 103 malades, 88 avaient remarqué que les accidents apparaissaient après exposition à la lumière ou au soleil.

Il s'agit là encore d'une photosensibilisation mani-

forte par les dérivés fluorescents anthraquinoniques, anthracéniques ou acridiniques contenus dans le goudron.

Herxheimer et Nathan constatèrent des résultats analogues avec le karbonéol, préparation goudronnée qu'ils utilisaient pour le traitement de certaines dermatoses.

Dans ces conditions le produit fluorescent est passé dans la circulation sanguine par la voie cutanée.

Il nous faut signaler en dernier lieu Friboes, Meirowsky, Hoffmann et Habermann, Dumas, auteurs qui ont publié des observations d'affections cutanées qu'ils rapportaient à des phénomènes de photosensibilisation, par des produits hétérogènes.

LA PHOTOSENSIBILISATION DANS LA BIOLOGIE

L'action photosensibilisatrice des corps fluorescents a été essayée sur les animaux de tous ordres et sur quelques plantes.

Depuis les nombreux essais sur les animaux mon cellulaires jusqu'à l'expérience involontaire sur le cheval rapportée par Titze et que nous avons signalée plus haut, l'étude de la photosensibilisation a été tentée pour la plupart des ordres d'animaux.

Raab, Von Tappeiner et Jodlbauer, Georges Bohn et Anna Drzewina ont expérimenté les fluorescents sur les infusoires (Paramecies).

Leo Loeb, sur les œufs de coelentérés (astéries), G. Bohn et A. Drzewina, sur du sperme d'échinodermes (oursins), sur des vers (Planaires), sur de petits crustacés,

Marcacci sur des œufs de batraciens (grenouille), Jodlbauer et Busk sur des poissons,

Raab, Sacharoff et Sachs, Jodlbauer et Busk, W. Haussmann, Gassul sur des petits mammifères (souris et lapins), tous ces auteurs ont démontré que les phénomènes photodynamiques s'appliquaient à tous les animaux.

Les expériences de Rebello, que nous étudierons plus loin, démontrent que la loi s'étend au règne végétal, par conséquent à toute la biologie.

L'action photocatalysante des solutions fluorescentes ne s'adresse d'ailleurs pas qu'aux tissus organisés, et nous signalerons en passant, l'action identique sur les ferments (catalase), sur les toxines (tuberculines).

Les phénomènes observés chez les animaux supérieurs, lorsqu'on emploie de hautes doses du produit catalyseur, ne sont pas uniquement des phénomènes superficiels, cutanés, n'intéressant que l'épiderme ou le derme comme on l'observe en général en clinique.

L'action toxique de la lumière catalysée intéresse l'économie générale et peut, à l'extrême, conduire à la mort.

Les solutions même diluées, employées par Jacobson, produisaient chez la grenouille exposée au soleil une excitation intense, suivie de paralysie et de mort au bout de quelques heures.

Sur les poissons les phénomènes sont analogues comportant de plus des phénomènes de nécrose des cellules épithéliales.

Chez la souris les phénomènes observés par W. Haussmann après injection d'hématoporphyrine ont été classés par lui en plusieurs formes :

Apoplexie lumineuse. — Coma et mort en quelques minutes d'exposition à la lumière.

Forme aiguë. — Agitation, érythème des oreilles,

œdème des paupières, convulsions tétaniformes, coma et mort en quelques heures.

Forme subaiguë. — Edèmes cutanés. Points de nécrose superficiels.

Forme chronique — Nécroses cutanées surtout des oreilles.

Chez le lapin on constate des phénomènes analogues.

LES PRINCIPES DE LA PHOTOSENSIBILISATION

Les cas de photosensibilisation chez l'homme par le jaune d'acridine, que nous avons signalés plus haut, nous ont conduit à une série d'expériences que nous aurons l'occasion d'exposer plus loin lorsque nous aurons résumé les notions acquises jusqu'à ce jour sur le rôle des photocatalyseurs.

Malgré le grand intérêt de ces diverses questions et pour nous maintenir dans le cadre que nous nous sommes imposé, nous n'entreprendrons pas l'étude de l'action des photocatalyseurs sur les ferments et les toxines, ni le rôle de ces corps sur la pigmentogénèse, ni la photosensibilisation chronique par toxines endogènes.

A fortiori, nous laisserons de côté les phénomènes analogues qu'on observe avec les mêmes corps sous l'action des rayons X, ainsi que l'étude des corps qui diminuent la sensibilité à la lumière, les antiphotocatalyseurs. En un mot nous n'aurons en vue que la **sensibilisation aiguë à la lumière des êtres organisés par les corps fluorescents.**

Nous exposerons les principes de la photocatalyse le plus brièvement possible en rappelant pour chacun

d'eux les expériences les plus caractéristiques faites jusqu'à ce jour.

Un organisme est imprégné d'une solution fluorescente qui est sans action nocive, si l'organisme est maintenu à l'obscurité. On l'expose à la lumière, des accidents toxiques apparaissent.

Trois explications peuvent être données à ce phénomène :

1° *La lumière transforme le corps fluorescent en un produit plus toxique ;*

2° *La lumière fluorescente est l'agent nocif.*

3° *Le corps fluorescent est un catalyseur qui fixe la lumière sur la cellule et détermine sa nécrose.*

Voyons chacune de ces hypothèses :

Hypothèse n° 1. — Pour vérifier ou infirmer la première hypothèse il suffit de comparer les effets sur un organisme quelconque, des paramécies, par exemple, d'une solution d'un corps fluorescent fraîchement préparé à l'obscurité et de la même solution exposée à la lumière. L'expérience a été faite maintes fois et si quelques auteurs comme Ledoux-Lebard ont trouvé des différences, celles-ci sont en général très faibles et rien ne confirme l'hypothèse. Bien plus l'action prolongée de la lumière décompose le corps fluorescent et en atténue la toxicité propre.

D'ailleurs nous avons nous-même injecté des solutions de jaune d'acridine exposées longuement aux

rayons ultra-violet. Il ne s'est produit aucun phénomène toxique au moment de l'injection ni dans les heures suivantes, alors que par l'épreuve de la lumière on pouvait constater que le malade n'avait été ni plus ni moins sensibilisé que par les solutions ordinairement employées.

Il est évident aussi que si l'hypothèse se vérifiait l'action toxique de la solution ainsi isolée serait immédiate et surtout indépendante de toute exposition ultérieure de l'organisme injecté à la lumière. Or il n'en est rien.

Hypothèse n° 2. — La seconde hypothèse qui tendrait à rendre responsable la lumière fluorescente elle-même ne s'est pas trouvée vérifiée.

Von Tappeiner place un petit tube contenant une culture de paramecies dans un vase étroit rempli d'une solution fluorescente de telle façon que le tube de culture soit environné de lumière fluorescente. L'exposition de tout le système à la lumière intense, même prolongée des heures et des jours, ne modifie pas la vitalité de la culture.

Craignant qu'on objecte l'interposition du verre comme susceptible d'arrêter les rayons nocifs, von Tappeiner fait l'autre expérience suivante :

On remplit sur le porte-objet du microscope une chambre humide d'une solution fluorescente ; au-dessus on pose une lamelle à la face inférieure de laquelle on a appendu une goutte de culture de paramecies. Cette goutte s'inscrit dans le ménisque

formé par la solution fluorescente sans qu'il y ait contact entre les deux liquides, et de telle façon qu'il est à peu près impossible de voir l'interligne à l'œil nu.

On peut éclairer tout le système aussi intensément qu'on voudra et suivre l'état de la culture à l'aide du microscope. L'action de la lumière fluorescente sur la vitalité des paramécies est nulle.

On peut multiplier les expériences à l'infini.

Voici deux expériences personnelles faites sur l'homme qui conduisent à la même conclusion :

EXPÉRIENCE N° 1. — Nous insolons une zone de tégument avec la lampe de quartz à vapeur de mercure, à dose d'érythème; entre la lampe et le tégument insolé nous interposons un tube de quartz contenant une solution à 1/100 de jaune d'acridine.

L'érythème se produit normalement sur les téguments insolés directement — alors que sur la partie répondant au tube il ne se produit qu'un érythème léger — la lumière fluorescente n'a pas d'action sur le tégument — bien plus la solution fluorescente a fait obstacle aux rayons chimiques et empêché la production d'érythème dans la bande insolée protégée par elle.

EXPÉRIENCE N° 2. — On aurait pu objecter une opacité de l'air ou du quartz aux hypothétiques rayons nocifs de la lumière fluorescente.

Nous avons refait l'expérience en étendant directement sur la peau la solution d'acridine. Les résultats ont été en tous points analogues:

Pas ou peu d'érythème dont la zone protégée par la solution de jaune d'acridine.

Erythème normal sur les téguments voisins.

Hypothèse n° 3. — Le corps fluorescent est-il un catalyseur, qui fixe l'énergie lumineuse sur la cellule, par sa seule présence, en produisant des dégâts analogues à ceux que produirait sur un organisme non sensibilisé une dose de lumière bien supérieure ?

Il semble que cette hypothèse soit la seule valable pour de multiples raisons dont nous exposerons ici les deux principales :

1° Parce que les lésions¹ produites sont objectivement les mêmes que celles que produirait une dose bien supérieure de lumière, agissant sur un tégument non sensibilisé.

2° Parce que l'action photosensibilisatrice exige le contact intime du protoplasme avec le photocatalyseur.

Lorsqu'on expose dans les conditions habituelles un tégument glabre comme le tégument humain à une source lumineuse d'intensité donnée, à une distance donnée, pendant des durées progressivement croissantes, il se produit à partir d'une certaine dose, dans les heures qui suivent, un érythème solaire.

Si l'on pousse plus loin l'exposition à la lumière on arrive à provoquer la vésication.

Erythème et vésication sont les réactions de l'organisme normal à la lumière.

Si l'on expose l'organisme sensibilisé à la lumière dans des conditions analogues on obtient successi-

vement un érythème puis une vésication en tous points analogues à ces mêmes phénomènes produits sur l'organisme non sensibilisé.

Devant cette analogie de lésions on est en droit d'émettre l'hypothèse que dans les deux cas, aux doses de lumière incidente près, l'agent vulnérant est le même, c'est-à-dire la lumière.

L'action photosensibilisatrice exige le contact intime du photosensibilisateur et de la cellule.

Nous avons vu dans notre expérience n° 2 citée plus haut, que le simple contact de la solution d'acridine avec les couches superficielles de l'épiderme, avec les cellules mortes de la couche cornée, ne sensibilisait pas la peau à la lumière.

Nous avons poussé l'expérience plus loin en imprégnant par application avec un pinceau, pendant vingt-quatre heures, à intervalles réguliers le même tégument avec la solution au 1/100^{me}.

Nous n'avons pas obtenu la photosensibilisation du tégument et de fait une biopsie peut montrer que l'acridine appliquée dans ces conditions ne colore que la couche cornée et épargne la couche muqueuse.

Il faut une intimité plus grande du produit avec les cellules vivantes.

Cette intimité plus grande peut être obtenue de façons différentes consistant toutes à porter le corps fluorescent au contact de tissus superficiels par l'in-

termédiaire de la circulation générale par *voie sanguine*.

Le procédé le plus simple est l'injection intraveineuse.

Vient ensuite la *voie digestive*, l'absorption du produit par la muqueuse gastro-intestinale et son passage dans la circulation générale:

Enfin l'action prolongée du produit sur la peau surtout si l'absorption est favorisée par un excipient gras, analogue en cela au mercure de l'onguent mercuriel, est un procédé plus lent mais l'absorption du photocatalyseur par *voie cutanée* explique les accidents observés chez les manipulateurs de goudrons, de karbonéol, etc.

La démonstration de l'utilité du contact intime du photosensibilisateur avec la cellule a été faite par Victor Henri et ses collaborateurs. Ces auteurs démontrent qu'en soumettant à la lumière des protozoaires traités par une solution fluorescente de sélénium colloïdal, seuls les animaux qui englobent des particules de métal sont tués.

Une série d'expériences faites par Silvio Rebello sur le bulbe de jacinthe apporte un contrôle remarquable des opinions actuelles sur l'action des photocatalyseurs et la nécessité d'établir le contact intime du produit et de la cellule pour obtenir sous l'influence de la lumière l'arrêt de végétation d'un organisme.

Cet auteur utilise comme réactif des bulbes de jacinthe (*Hyacinthus orientalis*) qu'il place sur le goulot de flacons remplis d'une solution d'éosine et dont il étudie la croissance

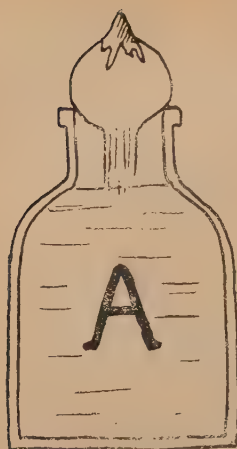
Il fait son expérience avec 4 séries de 8 flacons.

Dans chaque série les flacons contiennent des solutions de plus en plus concentrées d'éosine.

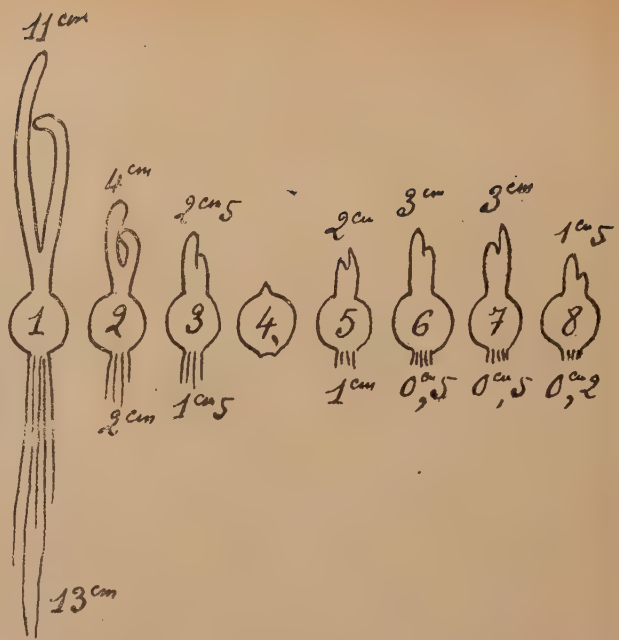
Flacon 1 (témoin)	eau pure		
Flacon 2	—	1 cmc. éosine à 20 0/00 pour 250 cmc.	
Flacon 3	—	2	—
Flacon 4	—	5	—
Flacon 5	—	10	—
Flacon 6	—	20	—
Flacon 7	—	50	—
Flacon 8	—	75	—

Chaque série de flacons comporte un dispositif différent.

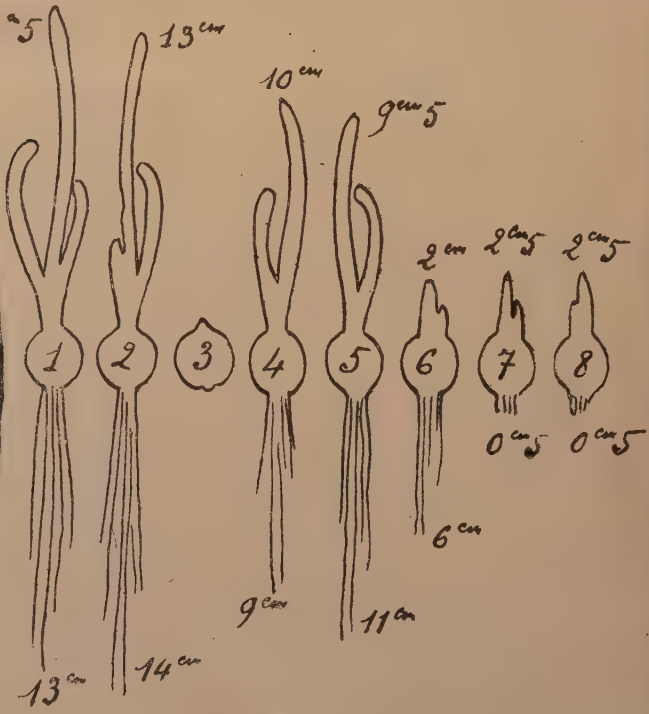
Série A. — Le bulbe de jacinthe est simplement posé sur le goulot.

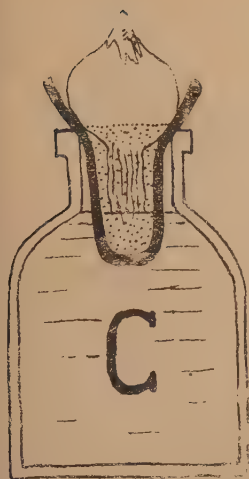


Eosine et contact
en pleine lumière

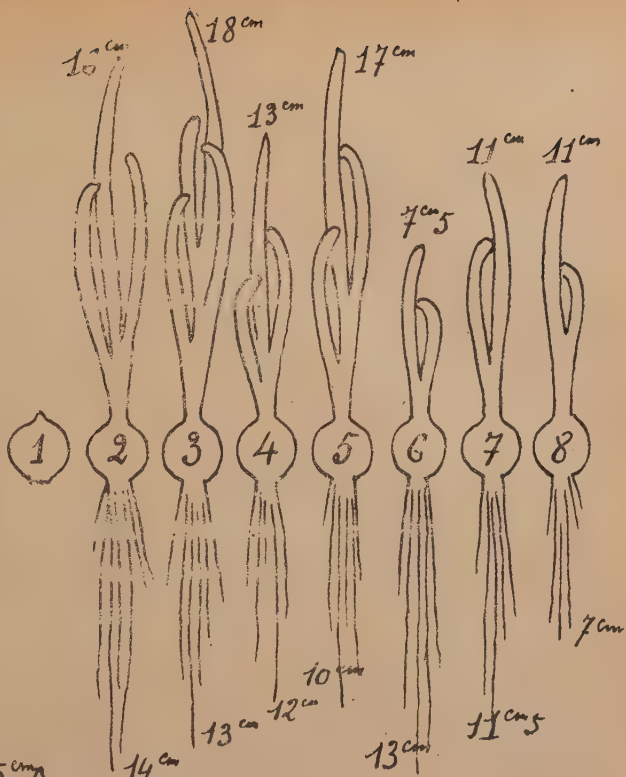


Eosine et contact
dans l'obscurité

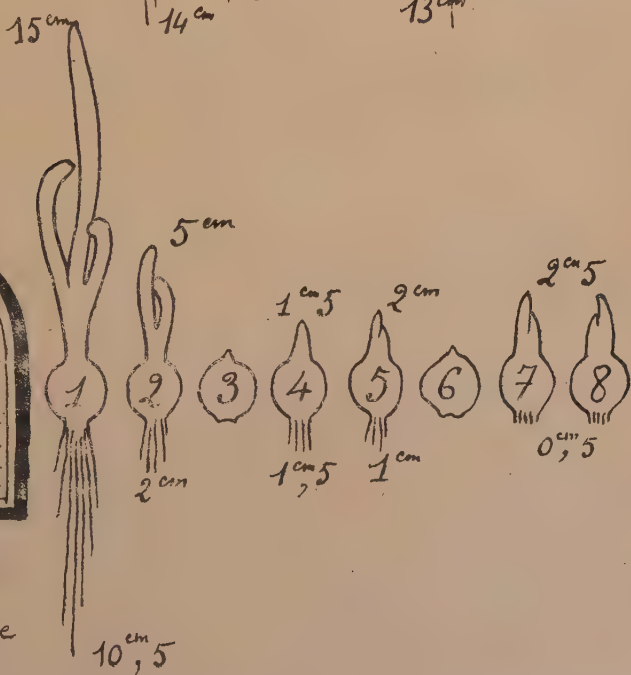




Eosine en pleine
lumière
Contact dans
l'ombre



Eosine dans
l'ombre
Contact en pleine
lumière



La solution colorée et la surface de contact de la solution colorée avec la plante sont en pleine lumière.

Série B. — Un papier noir entoure le flacon, il est fixé autour du bulbe de telle façon que :

La solution colorée et la surface de contact sont à l'obscurité.

Série C. — Une « chambre de diffusion » dans le détail de laquelle nous n'avons pas à entrer place la racine entièrement dans l'obscurité sans supprimer son contact avec la solution colorée qui est en pleine lumière.

Série D. — La racine et sa surface de contact avec le liquide coloré sont en pleine lumière.

La solution colorée, protégée par un papier noir est dans l'obscurité.

Nous avons représenté les résultats dans une planche afin de pouvoir comprendre d'un seul coup d'œil le rôle de la photocatalyse sur la croissance de la plante.

Série A. — L'action photocatalytique est à son maximum. La partie imprégnée est en pleine lumière, la croissance des bulbes se fait péniblement.

Série B. — Le contact se fait à l'obscurité l'action photocatalytique est inexistante. La croissance se fait bien sauf dans les derniers tubes où l'on constate l'action toxique de l'éosine sur la plante.

Série C. — Le contact se fait dans l'obscurité. Pas d'action photocatalytique donc pas d'action nocive sur les bulbes qui poussent d'autant mieux que l'éosine, étant en pleine lumière, est partiellement

détruite et perd une grande partie de sa toxicité.

Série D. — Le contact se fait en pleine lumière. L'action photocatalytique se fait dans les mêmes conditions que dans la série A. L'effet nocif est même aggravé du fait que la solution étant à l'obscurité l'éosine garde toute sa toxicité.

L'action à l'ombre de l'éosine sur la plante est à peu près nulle.

L'action de la lumière seule n'est pas nocive à la plante.

L'action de la lumière sur la racine en présence intime de l'éosine, déclanche l'effet photocatalytique et l'évolution de la plante s'en trouve ralentie ou même arrêtée.

Le contact intime du protoplasme vivant du photocatalyseur et de la lumière est aussi indispensable pour la cellule animale que pour la cellule végétale. C'est une loi biologique absolue.

Quelle est maintenant le phénomène intime dont la nocivité sur le tissu vivant est si intense ? On en est réduit aux hypothèses.

Un phénomène vérifié, l'effet Hertz Hallwachs consiste en la libération sous l'influence de la lumière d'ions négatifs. Le bombardement du protoplasme par ces électrons est-il la cause des dégâts cellulaires ? Ce phénomène est-il intensifié par la présence du photocatalyseur ? Tels sont les premières réponses à apporter à un problème de microphysiologie des plus ardu à résoudre.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Nos expériences sur l'homme ont eu pour but d'étudier essentiellement l'action de la lumière sur les téguments sensibilisés par le chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine.

Les sujets qui ont servi à nos expériences sont au nombre de cinq, tous hospitalisés Salle Bazin, à l'Hôpital Saint-Louis.

Voici succinctement leurs caractéristiques :

Sujet I. — Br... Louis, 46 ans, entré le 2 septembre 1925, pour un rétrécissement du rectum d'origine tuberculeuse. Ne présente aucune autre tare.

Sujet II. — D... Emile, 19 ans, entré le 24 septembre 1925, pour un bubon chancrélisé. Parfaitement sain par ailleurs.

Sujet III. — T... Emile, 25 ans, entré le 2 octobre 1925, pour une orchépididymite blennorrhagique consécutive à un écoulement datant de juin. Sain par ailleurs.

Sujet IV. — P... Pierre, 19 ans, entré le 2 octobre 1925, pour une orchépididymite blennorrhagique consécutive à un écoulement datant d'août. Sain par ailleurs.

Sujet V. — C... Edouard, 23 ans, entré le 5 octobre 1925, pour une blennorrhagie aiguë datant de six jours. Sauf amputation accidentelle de la cuisse droite, malade parfaitement sain.

Aucun de nos malades ne présente de tares rénales pouvant influer sur l'élimination de l'acridine.

Mode de recherche de l'actino-sensibilité

(Sensibilité à la lumière)

Le sujet était étendu à plat ventre, à 50 centimètres d'un brûleur de quartz à vapeur de mercure, de 3.000 bougies.

Les expériences ont été faites dans un temps très court, donc le changement d'intensité du brûleur dû à son vieillissement peut être considéré comme négligeable.

Nous attendions, pour commencer nos essais que la lampe ait atteint son régime normal, toutes ces précautions afin de nous placer toujours dans les mêmes conditions d'éclairement indispensables à la régularité de l'observation.

Afin de donner sur une même région du dos des doses de lumière progressivement croissantes, nous utilisons un carton perforé de 12 fenêtres de 2 centimètres $\times$ 2 centimètres que nous découvrons au fur et à mesure de l'exposition de façon à obtenir les durées d'insolation suivantes :

Fenêtre	1	10 secondes	7	5 minutes
—	2	20	8	7 —
—	3	30	9	9 —
—	4	40	10	11 —
—	5	50	11	13 —
—	6	1 minute	12	15 —

La première colonne graduée de 10 en 10 secondes jusqu'à une minute est destinée à mesurer la dose d'érythème.

La deuxième colonne graduée de 2 en 2 minutes de 5 à 15 minutes, est destinée à mesurer la dose de vésication.

L'érythème actinique (abstraction faite de l'érythème thermique, instantané et fugitif) apparaissait dans les heures suivantes au moins deux heures après l'exposition.

Injections de chlorhydrate de diamino-méthyl acridine

Ces injections ont toutes été faites dans les veines avec la solution à 2 0/0 du produit.

Elles furent en général bien tolérées. Deux fois nous avons observé un malaise pour des injections de 10 centimètres cubes qui doivent être poussées très lentement. Une fois il y a eu une poussée thermique à 38°5 dans le courant de l'après-midi.

Voici, avec leur date, la liste des injections faites à chacun de nos sujets :

Sujet I :

1^{re} injection 21 septembre 1925..... 5 cmc.

Sujet II :

1^{re} injection 28 septembre 1925..... 5 cmc.

2^e — 30 septembre 1925..... 10 cmc.

3^e — 2 octobre 1925..... 10 cmc.

4^e — 5 octobre 1925..... 10 cmc.

Sujet III :

1 ^{re} injection	2 octobre 1925.....	10 cme.
2 ^e —	5 octobre 1925.....	10 cme.
3 ^e —	9 octobre 1925.....	10 cme.
4 ^e —	13 octobre 1925.....	10 cme.
5 ^e —	16 octobre 1925.....	10 cme.
6 ^e —	19 octobre 1925.....	10 cme.
7 ^e —	22 octobre 1925.....	10 cme.

Sujet IV :

1 ^{re} injection	2 octobre 1925.....	10 cme.
2 ^e —	4 octobre 1925.....	10 cme.
3 ^e —	7 octobre 1925.....	10 cme.
4 ^e —	9 octobre 1925.....	10 cme.
5 ^e —	13 octobre 1925.....	10 cme.
6 ^e —	16 octobre 1925.....	10 cme.
7 ^e —	19 octobre 1925.....	10 cme.
8 ^e —	22 octobre 1925.....	10 cme.

Sujet V :

1 ^{re} injection	9 octobre 1925.....	10 cme.
2 ^e —	13 octobre 1925.....	10 cme.
3 ^e —	16 octobre 1925.....	10 cme.
4 ^e —	19 octobre 1925.....	10 cme.
5 ^e —	22 octobre 1925.....	10 cme.

Moyen d'étude de l'élimination de l'acridine

Afin de suivre avec suffisamment de précision l'élimination de l'acridine par les urines, nous avons recherché dans ces dernières la fluorescence jaune verdâtre de ce produit.

Pour nos premières recherches nous avons eu recours à l'amabilité de J. Saidman qui a mis à notre

disposition son appareillage perfectionné ; grâce à la lumière de Wood nous avons pu comparer la fluorescence des urines de la miction qui précédait l'injection d'acridine, et de toutes les mictions qui suivaient.

Ultérieurement nous avons continué nos recherches avec un appareil personnel qui nous a donné des résultats en tous points analogues.

L'urine normale a quelquefois une légère fluorescence violette ; il est donc nécessaire de garder comme témoin l'urine de la miction qui précède l'injection afin de juger le moment où la fluorescence propre à l'acridine cessera de se révéler.

Elimination de l'acridine

Voici comment se fait l'élimination de l'acridine.

Sujet I. — Urines normales non fluorescentes.

Injection d'acridine (5 cmc. de solution 2 o/o) le 21 septembre à 10 h. 15.

1 ^{re}	miction	le 21 sept.,	10 h. 45.	Fluorescence très intense.
2 ^e	—	—	12 h. 30.	—
3 ^e	—	—	15 h.	Fluorescence intense.
4 ^e	—	—	18 h. 15.	—
5 ^e	—	—	20 h. 45.	La fluorescence diminue nettement.
6 ^e	miction	le 22 sept.,	5 h.	La fluorescence diminue de plus en plus.
7 ^e	—	—	10 h. 30.	Faible fluorescence.
8 ^e	—	—	11 h. 45.	Très faible fluorescence.
9 ^e	—	—	18 h.	Fluorescence nulle.

Sujet II. — Urines normales légèrement fluorescentes.

La première injection de 10 centimètres cubes d'acridine à 20 o/o a lieu le 28 septembre vers 11 heures.

Jusqu'au soir fluorescence très intense.

Atténuation le lendemain matin.

Fluorescence très faible le soir.

Nulle le surlendemain matin.

Persistance de la fluorescence normale de l'urine.

Sujet VI. — Urines normales non fluorescentes.

Le 2 octobre 1925, première injection de 10 centimètres cubes de solution à 20 o/o.

Fluorescence intense jusqu'au soir.

Atténuation le lendemain matin.

Fluorescence très faible le soir.

Nulle le surlendemain matin.

Cette observation est exactement superposable à la précédente.

Nous avons voulu nous rendre compte des différences possibles de l'élimination lorsque l'organisme a subi une longue série de piqûres et est imprégné du produit :

Même sujet. — Le 22 octobre 1925, 8^e injection de 10 centimètres cubes de solution à 20 o/o.

Fluorescence intense jusqu'au soir. S'atténuant le lendemain pour être nulle le surlendemain matin.

En résumé le rythme d'élimination reste le même.

Nous avons obtenu des résultats analogues avec les sujets III et V.

Imprégnation acridinique

Si l'acridine semble s'éliminer complètement en trente-six heures il n'est pas exact de dire que l'organisme soit complètement débarrassé du produit lorsque ce délai est passé.

En effet, au bout de quelques piqûres il paraît un subictère acridinique observé en général à partir de la septième piqûre; les sujets III et IV l'ont présenté.

Ce subictère, très semblable au subictère produit par l'acide picrique, est très insidieux, demande à être recherché et n'est en réalité évident que chez les malades qui ont subi un traitement prolongé (au delà de la quinzième piqûre).

Ce subictère démontre qu'il existe une imprégnation des tissus par le produit fluorescent et va nous faire comprendre pourquoi de tels sujets restent sensibilisés, alors que l'urine ne révèle plus la fluorescence de l'acridine.

Ces faits préliminaires étant exposés, voici à quelles conclusions nous avons abouti et les expériences confirmatives.

I. — L'injection intraveineuse d'acridine abaisse le seuil d'érythème

Voici ce que donnent les recherches du temps nécessaire à la production de l'érythème.

Sujet I :

Avant toute injection.....	érythème en 50"
1/2 heure après 5 ^e injection.....	— 40"

Sujet II :

Avant toute injection.....	érythème en 50"
1 heure après 4 ^e injection.....	— 30"

Sujet III :

Avant toute injection.....	érythème en 1'
1 heure après 5 ^e injection.....	— 40"
1/2 heure après 7 ^e injection.....	— 30"

Sujet IV :

Avant toute injection.....	érythème en 50"
1 heure après 8 ^e injection.....	— 30"

Sujet V:

Avant toute injection..... érythème en 40"

1/2 heure après 4^e injection..... — 30"

En résumé, dans tous les cas le seuil d'érythème
a été abaissé dans des proportions variant de 1/5
à 1/2.

II. — L'injection intraveineuse d'acridine abaisse le seuil de vésication

Sujet I. — N'a présenté de vésication ni avant ni après
injection d'acridine.

Sujet II. — Avant toute injection :

Vésication..... en 15 minutes

Une heure après 4^e injection :

Vésication..... en 11 minutes

Sujet III. — N'a présenté à aucun moment de la réaction
vésiculeuse.

Sujet IV. — Avant injection d'acridine :

Vésication..... en 13 minutes

Une heure après 8^e injection :

Vésication..... en 7 minutes

Sujet V. — Avant injection d'acridine :

Vésication..... en 15 minutes

Une demie-heure après 4^e injection :

Vésication..... en 11 minutes

En résumé, le seuil d'érythème a été abaissé dans
les proportions de :

Sujet II et V..... 11/15, soit près de 1/3

Sujet IV..... 7/13, soit plus de 1/2

III. — L'injection intraveineuse diminue le temps qui sépare le point d'érythème du point de vésication

En reprenant les exemples précédents nous voyons que la différence existant entre la dose de vésication et la dose d'érythème est :

Sujet II :

Avant la première injection.....	14'10"
1 heure après la quatrième injection.....	10'30"

Sujet IV :

Avant la première injection.....	12'10"
1 heure après la huitième injection.....	6'30"

Sujet V :

Avant la première injection.....	14'20"
1/2 heure après la quatrième injection.....	10'30"

Dans tous les cas la différence entre la dose d'érythème et la dose de vésication est plus petite après l'injection d'acridine, qu'avant.

IV. — L'injection intraveineuse d'acridine abaisse le seuil de pigmentation

Accessoirement dans nos observations nous avons constaté que l'érythème fait place *in situ* à la pigmentation. Les doses de pigmentation sont donc les doses d'érythème. Du fait même que le seuil d'érythème est abaissé le seuil de pigmentation suit la même variation.

V. — La sensibilisation après une injection isolée d'acridine ou après la première injection de la série. — Rôle de l'élimination de ce corps.

Sujet I :

	Avant	1/2 heure après	4 heures après	24 heures après
Dose d'érythème...	50"	40"	40"	50"

Sujet IV :

	Avant	1/2 heure après	3 heures après	24 heures après	28 heures après
Dose d'érythème..	50"	40"	40"	50"	50"
Dose de vésication.	13"	9'	9'	11"	13"

Sujet V :

	Avant	1/2 heure après	24 heures après
Dose d'érythème.....	40"	30"	40"
Dose de vésication...	15'	13'	13'

D'après ces résultats on constate qu'après une piqure isolée, la photosensibilisation est très légère, elle est de plus très brève et vingt-quatre heures au plus tard vingt-huit heures après, lorsque l'élimination par les urines de l'acridine est terminée, la sensibilité normale est revenue.

VI. — La sensibilisation après une série de piqûres d'acridine. — Rôle de l'imprégnation.

Si nous reprenons les essais précédents mais lorsque la série d'injections de jaune d'acridine est plus avancée, nous obtenons des résultats quelque peu différents.

Sujet III. — Avant toute injection : érythème en une minute.

	Avant	1 h. après	24 h. après	36 h. après	48 h. après
5 ^e injection : érythème en	60"	40"	50"	50"	60"
7 ^e injection : érythème en	60"	40"	40"	50"	50"

Cinq jours après la dernière injection : érythème en une minute.

Sujet IV. — Avant toute injection : érythème en 50'
vésication en 13'

	Avant	1 h. après	24 h. après	36 h. après	48 h. après
5 ^e injection : érythème en	50"	40"	40"	50"	50"
vésication en	11'	9'	9'	9'	11'
8 ^e injection : érythème en	40"	30"	30"	40"	40"
vésication en	9'	7'	7'	7'	7'

Cinq jours après la dernière injection : érythème en 50 secondes ; vésication en 11 minutes.

On remarque que :

1° Plus la série s'avance plus la sensibilité augmente;

2° Plus la série s'avance plus la sensibilité est durable et cesse de plus en plus tard.

Ce fait est surtout remarquable lorsqu'on observe le seuil de vésication qui, dans l'observation du sujet IV, revient si lentement à la normale que cinq jours après la huitième et dernière piqûre, la dose vésicante n'est pas revenue à la normale.

La clinique corrobore ces résultats. En examinant dans nos observations les dates d'apparition des érythèmes on constate que, sauf pour un malade, sensibilisé à la deuxième injection, c'est après la septième, la dixième et même la dix-septième injection qu'apparaissent les coups de soleil.

Cela met le rôle de l'imprégnation en évidence.

VII. — L'injection intraveineuse d'acridine rend le tégument sensible à des radiations, pour lesquelles il ne réagissait primitivement pas.

Nous n'émettons ici qu'une hypothèse, les expériences destinées à la démontrer devant être reprises, et faites avec une instrumentation spéciale.

En réalité, en photographie, l'hypersensibilisation par les fluorescents rend les plaques sensibles à des radiations qui n'impressionnent pas normalement l'émulsion de galatino-bromure d'argent.

C'est à transposer cette constatation dans la biologie humaine que nous réserverons une part de notre activité ultérieure.

CONCLUSIONS

I. — Il existe des substances fluorescentes qui, injectées dans la circulation générale, rendent l'organisme plus susceptible à l'action de la lumière.

II. — Cette « photosensibilisation » par les « photocatalyseurs » fluorescents est une loi biologique générale qui se vérifie dans le règne végétal et dans le règne animal.

III. — Le chlorhydrate de diamino-méthyl acridine employé comme antiseptique général, injecté par voie veineuse, sensibilise l'homme à la lumière, comme le démontre l'épidémie de « coups de soleil », point de départ de ce travail.

C'est donc un « photocatalyseur ».

IV. — L'action nocive de la lumière sur le tissu imprégné d'un photocatalyseur n'est pas due à la transformation par la lumière de ce dernier en un produit plus toxique.

Elle n'est pas due non plus à la lumière fluorescente elle-même.

Elle est due à la lumière incidente fixée sur le protoplasme par le corps fluorescent, qui, par son action de présence, est un véritable « catalyseur ».

V. — L'injection intraveineuse d'acridine chez l'homme :

- 1^o Abaisse le seuil d'érythème ;
- 2^o Abaisse le seuil de vésication ;
- 3^o Rapproche le seuil de vésication du seuil d'érythème ;
- 4^o Abaisse le seuil de pigmentation.

VI. — La sensibilisation de l'organisme par une injection isolée est au maximum aussitôt après l'injection, elle diminue et disparaît en même temps que diminue et cesse l'élimination de l'acridine par voie urinaire (élimination qu'on peut suivre à l'aide du verre de Wood).

VII. — La sensibilisation de l'organisme par une série rapprochée d'injections est plus profonde, et dure encore quelque temps après que l'élimination de l'acridine par les urines est terminée. Il y a en effet dans ce cas imprégnation de l'organisme par le photocatalyseur.

VIII. — Tout porte à penser que l'injection intra-veineuse d'acridine rend le tégument sensible à des radiations pour lesquelles il ne réagissait primitivement pas.

Vu : le Doyen
ROGER

Vu : le Président de la thèse,
JEANSELME

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

- Bach (Hugo)*. — Anleitung und Indikationen für Bestrahlungen mit der Quarklampe « Künstliche Høehensonne ». Leipzig, 1920. C. Kabitzsch.
- Batelli (F.) et Stern (L.)*. — Action de la lumière sur la catalase (Société de Biologie, 18 juin 1910).
- Bohn (G.) et Drzewina (Anna)*. — Action toxique du rouge neutre en présence de la lumière (Société de Biologie, 7 juillet 1923).
- Bouveyron (A.)*. — Action de la lumière sur la tuberculine en solution colorée par l'éosine ou l'érythrosine (Société de Biologie, 4 novembre 1922).
- Dufestel (L.-G.)* — L'héliothérapie artificielle. Thèse Paris, 1922 et 2^e édition. Paris, 1924. Amédée Legrand.
- Gassul (B.)*. — Die Wirkung des ultravioletten Lichtes auf die inneren Organe mit Eosin sensibilisierter Mäuse (Strahlentherapie. Ba X. Heft 2, 30 avril 1923).
- Zur Frage der Verstärkung von therapeutischen Strahleneffekten durch Eosinsensibilisierung (Klin. Wochenschrift, n° 44, 29 octobre 1923).
- Gyøergy und Gotlieb*. — Verstärkung der Bestrahlungstherapie der Rachitis durch orale Eosinverabreichung (Klin. Wochenschrift, n° 28, 9 juillet 1923).
- Hannes (B.) und Jodlbauer (A.)*. — Versuche über den Einfluss der Temperatur bei der photodynamischen Wirkung und der einfachen Lichtwirkung auf Invertase (Biochem. Zeitschrift. Berlin, 1909, XXI, 110-113).
- Hausmann (W.)*. — Grundzüge der Lichtpathologie. Suppl. Str. VIII, Urban, 1923.
- Ueber die Giftige Wirkung des Haematoporphyrins auf Warmblüter bei Belichtung (Wien. Klin. Wochenschrift, 1909, XXII, 1820).
- Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung (Wien. Klin. Wochenschrift, 1908, XXI, 1527).

- Hausmann (W.) und Portheim (L. v.).* — Die photodynamische Wirkung der Auszüge etiolierter Pflanzenteile-Biochem Ztschr. Berlin, 1909, XXI, 51.
- Henri (Victor).* — Etudes de photochimie. Paris. Gauthier Villars, 1919.
- Jacobson (Richard).* — Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Flimmerepithel, 1901, 8° 6. Mün. med. 2447. Voir aussi: Zeitschr. f. Biologie, Bd 41, 444.
- Ledoux-Lebard.* — Action de la lumière sur la toxicité de l'éosine (Ann. de l'Institut Pasteur 1902, fasc. 16, 387).
- Loeb (Leo).* — Cité par G. Bohn. Archiv. f. Entwicklungs mech, t. XXIII, 1907.
- Pilling (Käte).* — Rachitisbehandlung durch Quarzlampe mit Sensibilisierung durch Eosin (Deutsche med. Wochenschrift, n° 47, 1924).
- Raab (Oscar).* — Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien ; 1900, 8° 6. Mün. med. 2215. Voir aussi: Zeitschrift. f. Biologie, Bd 39 und 44.
- Rebello (Silvio).* — L'action biologique des substances fluorescentes. L'action photodynamique de l'éosine sur les plantes (Société de biologie 1920, p. 884).
- Saidman (J.).* — Les rayons ultra-violetes en thérapeutique. Paris, 1925. G. Doin.
- Scarpa (Guido).* — La sensibilizatione en actinoterapia. Michel Andreini. Milano.
- Tappeiner (H. von).* — Ueber die Wirkung fluorescierender Substanzen auf Fermente und Toxine. Ber. d. D. chem. Gesellschaft, Bd XXXVI, 1903, 3035.
- Tappeiner (H. von) und Jesionek.* — Cité par Von Tappeiner Munch. med. Wochenschrift, 1903, n° 47.
- Tappeiner (H. von) und Jodlbauer (A.).* — Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen. Gesammelte untersuchungen über die photodynamische Erscheinung. F. C. W. Vogel, Leipzig, 1907.
- Viale (G.).* — L'inibizione dei fenomeni fotodinamici (Arch. di fisiol. Firenze, 1924, XXII, 61, 75).

6879 — Imp. de la Faculté de Méd. Jouve et C^{ie}, 15, rue Racine, Paris 11-1925
